

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Escipram 10 mg film-coated tablets  
Есципрам 10 mg филмирани таблетки

Escipram 20 mg film-coated tablets  
Есципрам 20 mg филмирани таблетки

ОДОБРЕН  
ДАТА 11 - 6258 / 20. 11. 2009  
РУ - 20050511 / 20. 11. 2009

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Есципрам 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)

Есципрам 20 mg: Всяка таблетка съдържа 20 mg есциталопрам (*escitalopram*) (като оксалат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Есципрам 10 mg: Овални (приблизително 8,1 x 5,6 mm), бели, обвити таблетки с делителна черта от едната страна.

*Таблетката може да се разделя на две еднакви половини*

Есципрам 20 mg: Овални (приблизително 11,6 x 7,1 mm), бели, обвити таблетки с делителна черта от едната страна.

*Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.*

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на големи депресивни епизоди.

Лечение на паническо разстройство със или без агорафобия.

Лечение на социално тревожно разстройство (социална фобия).

Лечение на обесивно-компулсивно разстройство.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Не е доказана безопасността на дневни дози над 20 mg.

Есципрам се прилага като еднократна дневна доза и може да се приема със или без храна.

#### Големи депресивни епизоди

Обичайната доза е 10 mg един път дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши максимално до 20 mg дневно.



Обикновено за постигане на антидепресивен ефект са необходими 2-4 седмици. След отзвучаване на симптомите е необходимо продължаване на лечението най-малко в продължение на 6 месеца за затвърждаване на терапевтичния отговор.

#### Паническо разстройство със или без агорафобия

Първата седмица се препоръчва начална доза от 5 mg, преди повишаване на дозата до 10 mg дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши максимално до 20 mg дневно.

Максимална ефективност се постига след около 3 месеца. Лечението продължава няколко месеца.

#### Социално тревожно разстройство

Обичайната доза е 10 mg един път дневно. За облекчаване на симптомите обикновено са необходими 2-4 седмици. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се намали до 5 mg или да се повиши максимално до 20 mg дневно.

Социалното тревожно разстройство е заболяване с хроничен ход и за затвърждаване на терапевтичния отговор се препоръчва провеждане на лечение в продължение на 12 седмици. Продължително лечение на отговорилите на терапията е проучено в продължение на 6 месеца и може индивидуално да се има предвид за профилактика на рецидиви; ползите от лечението трябва да се преценяват на определени интервали.

Социалното тревожно разстройство е добре дефиниран диагностичен термин на специфично разстройство, което не трябва да се бърка с прекалена срамежливост. Фармакотерапията е показана само, ако разстройството оказва значително влияние върху професионалната и социална дейност.

Ролята на това лечение в сравнение с когнитивната поведенческа терапия не е била оценявана. Фармакотерапията е част от общата терапевтична стратегия.

#### Обсесивно-компулсивно разстройство

Началната доза е 10 mg един път дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши максимално до 20 mg дневно.

Тъй като обсесивно-компулсивното разстройство е хронично заболяване, при пациентите трябва да се провежда достатъчно дълго лечение, за да бъде сигурно, че не се установяват симптоми на заболяването.

Ползите от лечението и дозата трябва да се преоценяват на определени интервали (вж. точка 5.1).

#### Пациенти в напреднала възраст (> 65 години).

Първоначално лечението трябва да се започва с половината от обичайно препоръчаната доза и да се има предвид използване на по-ниска максимална доза (вж. точка 5.2).

Ефикасността на Есципрам по отношение на социално тревожно разстройство при пациенти в напреднала възраст не е проучвана.

#### Деца и юноши (<18 години)

Есципрам не трябва да се използва при деца и юноши под 18 годишна възраст (вж. точка 4.4).

#### Намалена бъбречна функция

Не е необходима адаптация на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При болни с изразено намаляване на бъбречната функция ( $CL_{CR}$  под 30 ml/min) се препоръчва повишено внимание при използване на лекарствения продукт (вж. точка 5.2).



#### Намалена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва използване на начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици от лечението. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши до 10 mg дневно. При болни с изразено понижаване на чернодробната функция се препоръчва предпазливо прилагане на лекарствения продукт и внимателно титриране на дозата (вж. точка 5.2).

#### Лоши метаболитори на CYP2C19

За пациенти, за които е известно, че са лоши метаболитори на CYP2C19, се препоръчва начална доза от 5 mg дневно през първите две седмици от лечението. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, дозата може да се повиши до 10 mg дневно (виж точка 5.2).

#### Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на терапията

Трябва да се избягва внезапно спиране на лечението. С оглед намаляване на риска от поява на симптоми на отнемане при спиране на лечението с Есципрам, дозата трябва да се намалява постепенно на интервали най-малко от една до две седмици (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако след намаляване на дозата или преустановяване на лечението при пациента се появят трудно поносими симптоми, може да се има предвид възвръщане към предварително предписаната доза. След това, лекарят може да продължи намаляването на дозата, но на по-големи интервали от време.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към есциталопрам или към някое от помощните вещества.

Едновременното лечение с неселективни необратими инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано поради риск от серотонинов синдром с ажитация, тремор, хипертермия и др. (вж. точка 4.5).

Комбинацията на есциталопрам с обратими MAO-A-инхибитори (напр. моклобемид) или с обратимия неселективен MAO-инхибитор линезолд е противопоказано поради риск от поява на серотонинов синдром (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

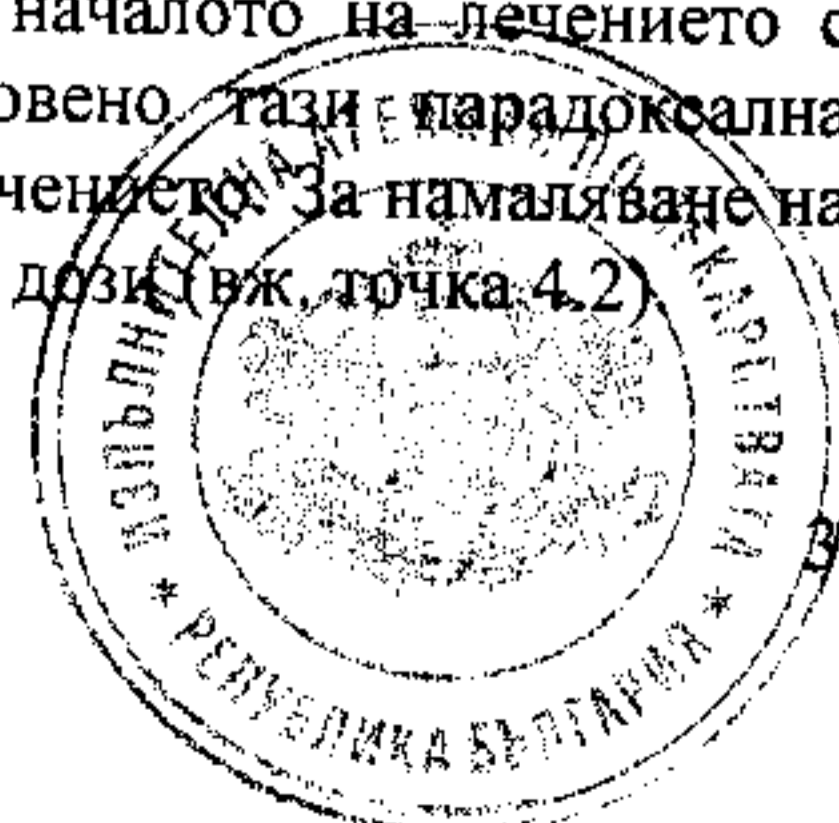
За терапевтичния клас на SSRIs (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина) са валидни следните специални предупреждения и предпазни мерки.

#### Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст

Есципрам не трябва да се използва при лечението на деца и юноши под 18 годишна възраст. В клиничните проучвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти по-често са наблюдавани суицидно поведение (суициден опит и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) в сравнение с тези, третирани с плацебо. Въпреки това, в случай че клиничното състояние налага провеждане на лечение, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за поява на суицидни симптоми. Освен това, отсъстват данни за безопасност при дълготрайна употреба на лекарствения продукт при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие.

#### Парадоксална тревожност

Някои пациенти с паническо разстройство може да почувстват в началото на лечението с антидепресанти усилване на симптомите на тревожност. Обикновено тази парадоксална реакция отзвучава в рамките на две седмици при продължаване на лечението. За намаляване на вероятността от анксиогенен ефект, се препоръчват по-ниски начални дози (вж. точка 4.2).



### Гърчове

В случай, че при някой пациент се появят гърчове, трябва да се преустанови употребата на лекарствения продукт. Трябва да се избягва използването на SSRIs при болни с нестабилна епилепсия, а пациентите с контролирана епилепсия трябва внимателно да се мониторират. Трябва да се преустанови приемът на SSRIs, ако се наблюдава повишаване на честотата на гърчовете.

### Мания

Както при всички SSRIs, Есципрам трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за мания/хипомания. Лечението с SSRIs трябва да се преустанови, ако някой пациент навлезе в маниакална фаза.

### Диабет

При пациенти със захарен диабет, терапията с SSRIs може да наруши гликемичния контрол (хипогликемия или хипергликемия). Може да се наложи адаптация на дозите на инсулина и/или пероралните хипогликемични лекарства.

### Суицидни опити/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и суициди (опити за самоубийство). Този риск е налице до установяване на значима ремисия. Тъй като през първите няколко или повече седмици от лечението може да не се установи подобрене, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до неговата поява. По принцип, клиничният опит показва, че рискът от опити за самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяване.

Други психиатрични състояния, за които се предписва есциталопрам, могат също да бъдат свързани с повишен риск от суицидни събития. Освен това, тези състояния може да се съпътстват от тежко депресивно разстройство. По тази причина, при лечение на пациенти с други психиатрични нарушения, трябва да се съблюдават същите предпазни мерки, както при третиране на болни с тежко депресивно разстройство.

Известно е, че пациентите с анамнеза за опити за самоубийство или тези, показващи значителна степен на суицидна идеация са с по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство преди започване на лечението и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на терапевтичния курс. При мета-анализа на плацебо-контролирано проучване на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични нарушения е отчетен повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25 годишна възраст третиран с антидепресанти в сравнение с тези приемали плацебо.

Успоредно с медикаментозното лечение трябва да се осъществява непосредствено наблюдение на пациентите и главно на тези с висок риск, особено в началото на лечението и след промени на дозата.

Пациентите (и хората, които се грижат за тях), трябва да бъдат предупредени, че е необходимо да следят за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и при наличие на тези симптоми незабавно да потърсят медицинска помощ.

### Акатизия/психомоторна възбуда

Употребата на SSRIs/ SNRIs се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или водещо до дистрес усещане за безпокойство и необходимост от движение, често придружена от невъзможност за седене или стоене на едно място. Най-вероятна е нейната поява през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, при които се развиват тези симптоми, може да бъде вредно повишаване на дозата.

### Хипонатриемия

В редки случаи, вероятно поради неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (НСАДХ), при употребата на SSRIs е отбелязана хипонатриемия, обикновено обратима при



преустановяване на лечението. Необходимо е внимателно приложение при рискови пациенти, като болни в напреднала възраст с цироза или такива, които едновременно провеждат лечение с лекарствени средства, за които се знае, че предизвикват хипонатриемия.

#### Кръвоизливи

Има съобщения за кожни кръвоизливи, като екхимози и червено-морави петна при употребата на SSRIs. При пациенти, които приемат SSRIs, особено в комбинация с перорални антикоагуланти, с лекарствени продукти повлияващи тромбоцитната функция (напр. атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС), тиклопидин и дипиридамол) и при пациенти с известна тенденция към кървене е необходима предпазливост.

#### Електроконвулсивна терапия (ECT)

Налице е ограничен клиничен опит от комбинираното приложение на SSRIs с ECT. Затова се препоръчва да се внимава.

#### Серотонинов синдром

Препоръчва се предпазливост, в случай че есциталопрам се прилага едновременно с лекарствени продукти със серотонинергични ефекти, като суматриптан или други триптани, трамадол и триптофан.

В редки случаи се съобщава за серотонинов синдром при пациенти, приемащи SSRIs заедно със серотонинергични лекарствени продукти. Комбинация на симптоми като ажитация, тремор, миоклонус и хипертермия може да означава развитие на това състояние. В такъв случай, трябва незабавно да се преустанови терапията с SSRI и серотонинергичния лекарствен продукт, и да се започне симптоматично лечение.

#### Жълт кантарион

Едновременната употреба на SSRIs с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точка 4.5).

#### Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението

Симптомите на отнемане при прекратяване на лечението са чести, особено ако прекратяването е внезапно (вж. точка 4.8). При клинични проучвания са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при прекратяване на лечението при около 25% от пациентите, лекувани с есциталопрам и при 15% от тези, третирани с плацебо.

Възможно е рискът от развитие на симптоми на отнемане да зависи от няколко фактора, включително от продължителността на лечението и използваната дозировка, и скоростта на намаляване на дозата. Най-често наблюдаваните реакции включват световъртеж, сетивни нарушения (включително парестезия и електрошокови усещания), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална лабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. В повечето случаи тези симптоми са леко до умерено изразени, въпреки че при някои пациенти може да са тежки. Обикновено възникват през първите няколко дни след прекратяване на лечението, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които непреднамерено са пропуснали прием на лекарствения продукт. По принцип тези симптоми са самоограничаващи се и отзвучават в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои хора може да са продължителни (2-3 и повече месеца). По тази причина се препоръчва лечението с есциталопрам да се преустановява постепенно, за период от няколко седмици или месеци, съобразно нуждите на пациента (вж. „Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението”, точка 4.2).



### Коронарно сърдечно заболяване

Поради ограничен клиничен опит, при пациенти с коронарно заболяване се препоръчва предпазливо прилагане на лекарствения продукт (вж. точка 5.3).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### **Фармакодинамични взаимодействия**

#### Противопоказани комбинации

##### *Необратими неселективни MAO-инхибитори*

Отбелязани са сериозни реакции при болни, които приемат SSRI в комбинация с неселективен необратим инхибитор на моноаминооксидазата (MAOI) и при пациенти, които наскоро са прекратили лечение с SSRI и са започнали терапия с MAOI (вж. точка 4.3). В някои случаи пациентът е развил сериозен серотонинов синдром (вж. точка 4.8).

Едновременното приложение на есциталопрам с неселективни необратими MAOI е противопоказано. Лечението с есциталопрам може да се започне 14 дни след спиране на терапията с необратим MAO-инхибитор. Трябва да изминат най-малко 7 дни след преустановяване на лечението с есциталопрам преди да се започне терапия с неселективен необратим MAOI.

##### *Обратим селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)*

Поради риска от развитие на серотонинов синдром комбинацията на есциталопрам с MAO-A инхибитор е противопоказана (вж. точка 4.3). При необходимост от подобна комбинация, трябва да се започне с минималната препоръчвана доза и при непосредствено клинично наблюдение.

##### *Обратим неселективен MAO-инхибитор (линезолид)*

Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се прилага при пациенти, лекувани с есциталопрам. В случай, че комбинацията е доказано необходима, трябва да се прилага в минимални дози и при непосредствено клинично наблюдение (вж. точка 4.3).

##### *Необратим селективен MAO-B инхибитор (селегилин)*

Препоръчва се внимателно комбиниране със селегилин (необратим селективен MAO-B инхибитор) поради риска от развитие на серотонинов синдром. Безопасно са прилагани дози до 10 mg дневно селегилин едновременно с рацемичен циталопрам.

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:

##### *Серотонинергични лекарствени продукти*

Едновременното приложение със серотонинергични лекарствени продукти (напр. трамадол, суматриптан и други триптани) може да доведе до серотонинов синдром.

##### *Лекарствени продукти, понижаващи гърчовия праг*

SSRIs биха могли да понижат гърчовия праг. Препоръчва се предпазливост при едновременно приложение с други лекарствени продукти, които биха могли да понижат гърчовия праг (напр. антидепресанти (трициклични антидепресанти, SSRIs), невролептици (фенотиазини, тioxсантени и бутирофенони), мефлокин, бупропион и трамадол).



#### *Литий, триптофан*

Има съобщения за усилване на ефектите при едновременно приложение на SSRIs с литий или триптофан и по тази причина SSRIs трябва да се комбинират внимателно с тези лекарствени продукти.

#### *Жълт кантарион*

Едновременната употреба на SSRIs с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

#### *Кръвоизлив*

При комбиниране на есциталопрам с перорални антикоагуланти може да се променят анти-коагулантните ефекти. При пациентите, при които се провежда лечение с перорални антикоагуланти, показателите на кръвосъсирването трябва да бъдат внимателно проследяване при започване или спиране на лечение с есциталопрам (вж. точка 4.4)

#### *Алкохол*

Не се очакват фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между есциталопрам и алкохол. Въпреки това, както при всички психотропни лекарствени продукти, комбинирането с алкохол не се препоръчва.

### **Фармакокинетични взаимодействия**

#### Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на есциталопрам

Метаболизмът на есциталопрам се медира главно от CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 също могат да допринесат за метаболизма, макар и в по-малка степен. Метаболизмът на главния метаболит S-DCT (деметилян есциталопрам) изглежда е частично катализиран от CYP2D6.

Едновременното приложение на есциталопрам с омепразол 30 mg веднъж дневно (инхибитор на CYP2C19) води до умерено (приблизително 50%) повишаване на плазмените концентрации на есциталопрам.

Едновременното приложение на есциталопрам със симетидин 400 mg два пъти дневно (умерено мощен общ ензимен инхибитор) води до умерено (приблизително 70%) повишаване на плазмените концентрации на есциталопрам.

Поради това е необходима предпазливост при едновременно приложение на есциталопрам с инхибитори на CYP2C19 (напр. омепразол, езомепразол, флувоксамин, лансопризол, тиклопидин) или симетидин. Може да се наложи намаляване на дозата на есциталопрам въз основа на мониториране на нежеланите реакции по време на едновременно провежданото лечение.

#### Ефекти на есциталопрам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Есциталопрам е инхибитор на ензима CYP2D6. Едновременното приложение на есциталопрам с лекарствени продукти, които се метаболизират главно от този ензим и имат тесен терапевтичен индекс, напр. флекаинид, пропafenон и метопролол (когато се използва за лечение на сърдечна недостатъчност) или с някои лекарствени продукти действащи върху ЦНС, които се метаболизират главно от CYP2D6, напр. антидепресанти като дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин, или антипсихотици като рисперидон, тиоридазин и халоперидол, трябва да се извършва внимателно. Може да е необходимо адаптиране на дозата.

Едновременната употреба с дезипрамин или метопролол води и в двата случая до двукратно повишаване на плазмените нива на тези два субстрата на CYP2D6.



При проучвания *in vitro* е установено, че есциталопрам може да предизвика и слабо инхибиране на CYP2C19. Препоръчва се предпазливост при едновременна употреба с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на есциталопрам при бременни жени. При проведените проучвания с есциталопрам при плъхове за репродукционна токсичност са наблюдавани ембрио-фетотоксични ефекти, но без повишена честота на малформациите (вж. точка 5.3).

Есципрам не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост и само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

Новородените деца трябва да бъдат наблюдавани, ако употребата на Есципрам от майката е продължила в късните етапи на бременността, особено в третия триместър. Внезапно спиране на лечението трябва да се избягва по време на бременност.

При употреба от страна на майката на SSRI/SNRI в късните етапи на бременността, при новородените е възможна поява на следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, затруднения при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, треперене, възбудимост, летаргия, постоянен плач, сомнолентност и трудно заспиване. Тези симптоми биха могли да се дължат или на серотонинергични ефекти, или на симптоми на отнемане. В повечето случаи усложненията започват веднага или скоро (< 24 часа) след раждането.

##### Кърмене

Очаква се есциталопрам да се излъчи в кърмата.

Следователно, не се препоръчва кърмене по време на лечение.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Въпреки, че е установено, че есциталопрам не повлиява интелектуалните способности или психомоторното поведение, всеки психоактивен лекарствен продукт може да засегне способността за преценка и уменията на пациента.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможния риск от повлияване на тяхната способност за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции са най-чести през първата или втората седмица от лечението и обикновено са с намаляваща интензивност и честота с продължаване на терапията.

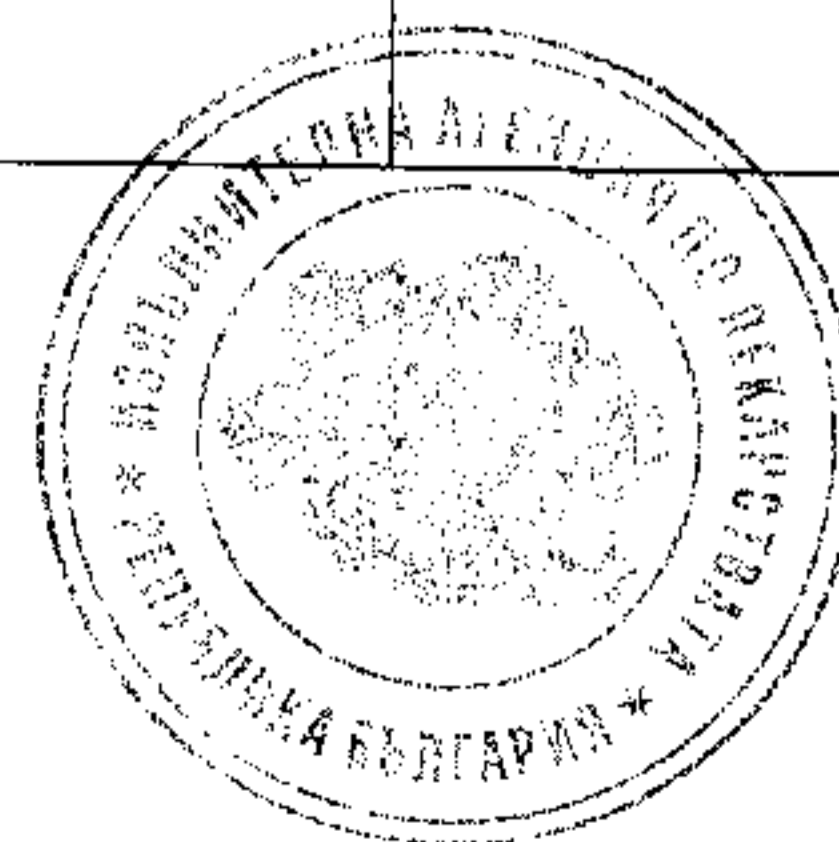
Нежеланите лекарствени реакции, известни за SSRIs и съобщавани за есциталопрам, или по време на плацебо-контролирани клинични проучвания, или като спонтанни пост-маркетингови съобщения са описани по-долу по системно-органични класове и честота.

Честотите са взети от клинични изпитвания; те не са плацебо-коригирани. Честотите са определени като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).





	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде напра- вена оценка)
Изследвания		Повишаване на тегло	Понижаван е на тегло		Промени в тестовите за чернодробна функция
Сърдечни нарушения			Тахикардия	Брадикардия	
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопения
Нарушения на нервната система		Безсъние, сомнолент- ност, замая- ност, паресте- зия, тремор	Промени във вкуса, нарушения на съня, синкоп	Серотонинов синдром	Дискинезия, двигателни нарушения, конвулсии
Нарушения на очите			Мидриаза, зрителни нарушения		
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Синузит, прозяване	Епистаксис		
Стомашно- чревни нарушения	Гадене	Диария, констипация, повръщане, сухота в устага	Стомашно- чревен кръвоизлив (вкл. ректо- рагия)		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Ретенция на урината
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Повишено изпотяване	Уртикария, алопеция, обрив, пруритус		Екхимоза, ангиоедем
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, миалгия			



	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде напра- вена оценка)
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, повишен апетит			Хипонатриемия
Съдови нарушения					Ортостатична хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Отпадналост, пирексия	Оток		
Нарушения на имунната система				Анафилактич- на реакция	
Хепато-билиарни нарушения					Хепатит
Нарушения на възпроизводител ната система и гърдата		Мъже: нарушение на еякулацията, импотентност	Жени: метрорагия, менорагия		Галакторея Мъже: приапизъм
Психични нарушения		Тревожност, безпокойство, ненормални сънища, жени и мъже: нама- лено либидо, жени: анор- газмия	Бруксизъм, ажитация, нервност, панически атаки, със- тояние на обърканост	Агресия, деперсона- лизация, халюцинации, суицидно поведение (вж. точка 4.4)	Мания, суицидни мисли и суицидно поведение <sup>1)</sup>

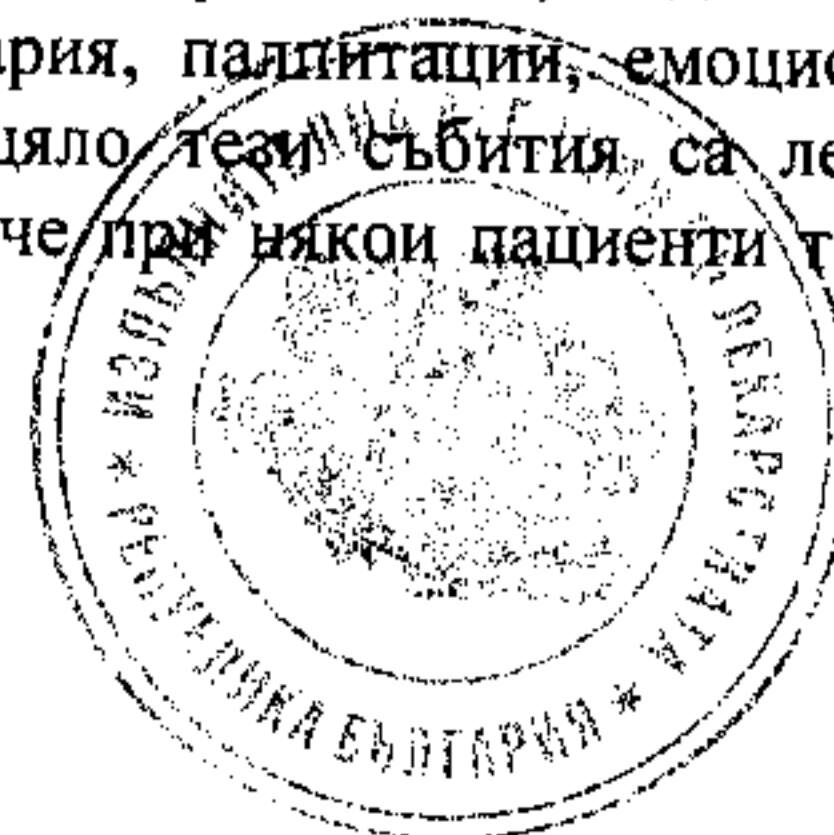
<sup>1)</sup> Има съобщения за случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с есцилатограм или скоро след преустановяване на терапията (вж. също точка 4.4).

За лекарствени продукти от терапевтичната група на SSRIs се съобщава за следните нежелани реакции: психомоторна възбуда/апатия (вж. точка 4.4) и анорексия.

По време на пост-маркетинговия период се съобщава за случаи на удължаване на QT-интервала, главно при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване. Не е установена причинно-следствена връзка.

#### Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението

Преустановяването на приема на SSRIs/SNRIs (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често съобщаваните реакции са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия и усещане като удар от електричество), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), ажитация или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална лабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Като цяло тези събития са леко до умерено изразени и самоограничаващи се по характер, макар че при някои пациенти те биха



могли да бъдат тежки и/или продължителни. По тази причина се препоръчва, когато лечението с есциталопрам повече не е необходимо, неговото преустановяване да става с постепенно намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### 4.9 Предозиране

##### Токсичност

Клиничните данни за предозиране с есциталопрам са ограничени и в много случаи включват едновременно предозиране с други лекарства. В голямата част от случаите се съобщава за леки прояви или за отсъствие на симптоми. Рядко се съобщава за фатални случаи при предозиране единствено с есциталопрам; в повечето случаи има предозиране и с други едновременно приемани лекарства. Приемани са дози между 400 и 800 mg есциталопрам без каквито и да са тежки симптоми.

##### Симптоми

Наблюдаваните симптоми при предозиране с есциталопрам са свързани главно с централната нервна система (вариращи от замаяност, тремор и ажитация до редки случаи на серотонинов синдром, конвулсии и кома), стомашно-чревния тракт (гадене/повръщане) и сърдечно-съдовата система (хипотония, тахикардия, удължаване на QT-интервала и аритмия) и електролитния/водния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия).

##### Лечение

Няма специфичен антидот. Осигуряване и поддържане на проходими дихателни пътища, адекватна оксигенация и дихателна функция. Може да се има предвид провеждане на стомашна промивка и прилагане на активен въглен, възможно най-скоро след перорален прием. Препоръчва се мониториране на сърдечните и жизнени показатели, заедно с общи симптоматични поддържащи мероприятия.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина.

АТС код: N 06 AB 10

##### Механизъм на действие

Есциталопрам е селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (5-НТ) с висок афинитет към първичните места за захващане. Освен това се свързва с алостерично място върху серотониновия транспортер, с 1000-кратно по-нисък афинитет.

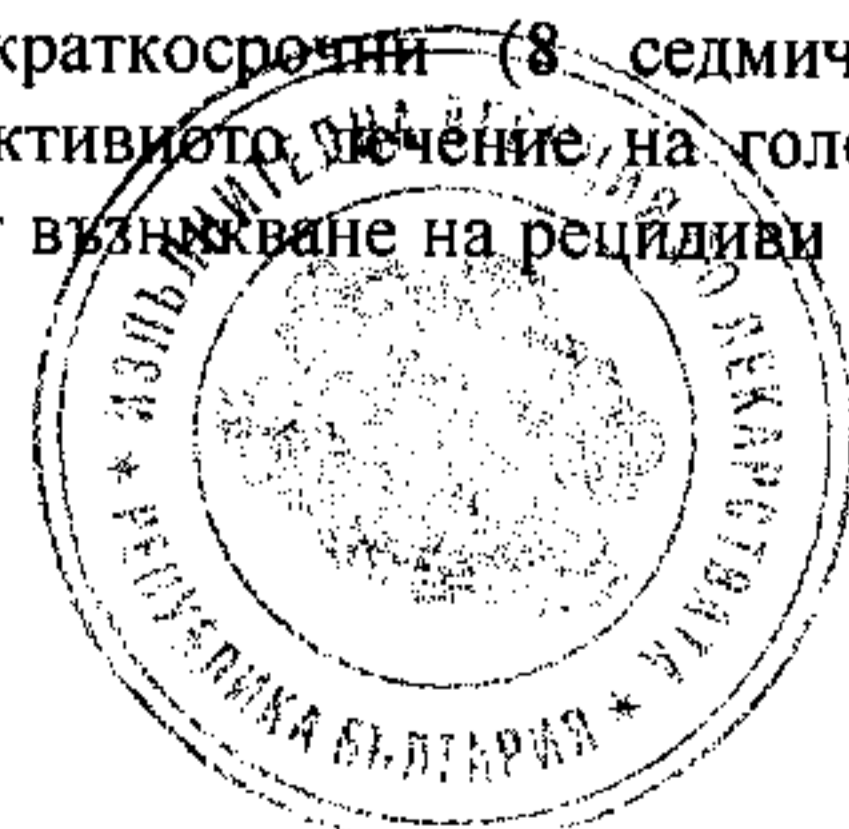
Есциталопрам няма или има слаб афинитет към голям брой рецептори, включително 5-НТ1А, 5-НТ2, DA D1 и D2 рецептори,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -адренорецептори, хистаминови H1, мускаринови, холинергични, бензодиазепинови и опиоидни рецептори.

Потискането на обратното захващане на 5-НТ е единственият вероятен механизъм на действие, обясняващ фармакологичните и клинични ефекти на есциталопрам.

##### Клинична ефективност

###### *Големи депресивни епизоди*

При три от четири двойно-слепи, плацебо-контролирани краткосрочни (8 седмични) проучвания е установено, че есциталопрам е ефективен при активното лечение на големи депресивни епизоди. При проучване за дългосрочна превенция от възникване на рецидиви 274



пациенти, отговорили на лечението по време на началната 8-седмична фаза на открито лечение с есциталопрам, приложен в доза 10 или 20 mg, са рандомизирани да продължат приема на есциталопрам в същата доза или на плацебо в продължение на до 36 седмици. Установено е, че при пациентите приемали продължително есциталопрам, интервалът до рецидив през следващите 36 седмици е значително по-дълъг в сравнение с тези, получавали плацебо.

#### *Социално тревожно разстройство*

Установено е, както при три краткосрочни (12-седмични), така и при едно 6 месечно проучване при пациенти, отговорили на първоначалното лечение, че есциталопрам е ефективен за предотвратяване на рецидиви при социално тревожно разстройство. При 24-седмично дозоопределящо проучване е доказана ефикасността на есциталопрам, приложен в дози от 5, 10 и 20 mg.

От сборните данни на три проучвания с подобен дизайн, включващи 421 болни, лекувани с есциталопрам и 419 пациенти, приемали плацебо е установено, че 47,5% и съответно 28,9% са отговорили на лечението, а при 37,1% и 20,8% е отчетен рецидив. Поддържане на ефекта е наблюдавано от първата седмица.

Поддържане на ефикасността на есциталопрам, приложен в дневна доза от 20 mg е отчетено в рандомизирано клинично проучване с продължителност от 24 до 76 седмици, в което са били включени 373 пациенти, които са отговорили по време на първоначалното 12-седмично открито лечение.

#### *Обсесивно-компулсивно разстройство*

В рандомизирано, двойно-сляпо клинично проучване, есциталопрам, приложен в доза от 20 mg дневно се разграничава от плацебо по общия сбор по Y-BOCS скалата след 12 седмици. След 24 седмици са отчетени по-добри резултати от прилагането на есциталопрам, както в доза от 10 mg, така и в доза 20 mg дневно в сравнение с плацебо.

Профилактиката на рецидив е доказана при използване на есциталопрам в доза от 10 и 20 mg дневно при пациенти, отговорили на лечението с есциталопрам по време на 16 седмичен открит период, които впоследствие са включени в 24-седмично рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Абсорбцията е почти пълна и не зависи от храната. (Средното време за постигане на максимална концентрация (средно T<sub>max</sub>) е около 4 часа след многократни дози. Както и при рацемичния циталопрам, абсолютната бионаличност на есциталопрам се очаква да бъде около 80%.

### Разпределение

Истинският обем на разпределение (V<sub>d,β/F</sub>) след перорално приложение е около 12 до 16 L/kg. Свързването с плазмените протеини е под 80% за есциталопрам и основните му метаболити.

### Биотрансформация

Есциталопрам се метаболизира в черния дроб до деметилрани и дидеметилрани метаболити. И двете форми са фармакологично активни. Алтернативно, азотът може да бъде оксидиран до N-оксидна форма на метаболит. Първичната субстанция и метаболитите се екскретират частично като глюкурониди. След многократно приложение средните концентрации на деметилните и дидеметилните метаболити обикновено са 28-31% и съответно <5% от концентрацията на есциталопрам. Биотрансформацията на есциталопрам до деметилиран



метаболит е метаболитна главно от CYP2C19. Възможно е известно участие от страна на ензимите CYP3A4 и CYP2D6.

#### Елиминиране

Елиминационният полуживот ( $t_{1/2}$ ) след многократни дози е около 30 часа, а пероралният плазмен клирънс (Cl<sub>oral</sub>) е около 0,6 L/min. Основните метаболити имат значително по-дълъг полуживот. Приема се, че есциталопрам и основните метаболити се елиминират през черния дроб и бъбреците, като по-голямата част от дозата се екскретира под формата на метаболити с урината.

Налице е линейна фармакокинетика. Плазмените нива в стационарно състояние (steady-state) се постигат след около 1 седмица. Средните концентрации в стационарно състояние от 50 pmol/L (в границите на 20 до 125 pmol/L) се постигат при дневна доза от 10 mg.

#### Пациенти в напреднала възраст (>65 години)

Изглежда, че есциталопрам се елиминира по-бавно при пациенти в напреднала възраст в сравнение с по-млади болни. Системната експозиция (AUC) е с около 50 % по-висока при пациенти в напреднала възраст в сравнение с млади доброволци (вж. точка 4.2).

#### Намалена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (по критериите на Child-Pugh A и B) е установено, че полуживотът на есциталопрам е около два пъти по-дълъг, а експозицията с около 60% по-висока, в сравнение с хора с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

#### Намалена бъбречна функция

С рацемичен циталопрам са наблюдавани по-дълъг полуживот и леко повишаване на експозицията при пациенти с намалена бъбречна функция (Cl<sub>CR</sub> 10-53 ml/min). Не са проучени плазмените концентрации на метаболитите, но има вероятност да бъдат повишени (вж. точка 4.2).

#### Полиморфизъм

Наблюдавано е, че лошите метаболитизатори по отношение на CYP2C19, както и тези, които метаболитизират в голяма степен, са с два пъти плазмената концентрация на есциталопрам. По отношение на лошите метаболитизатори на CYP2D6 не са наблюдавани значителни промени в експозицията (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не е провеждан пълен набор от предклинични изпитвания с есциталопрам, тъй като свързаните токсикокинетични и токсикологични проучвания, проведени при плъхове с есциталопрам и циталопрам са показали сходен профил. По тази причина цялата информация за циталопрам може да бъде екстраполирана за есциталопрам.

При сравнителните токсикологични проучвания, проведени при плъхове, есциталопрам и циталопрам са довели до кардиотоксичност, включително конгестивна сърдечна недостатъчност след лечение в продължение на няколко седмици с използване на дози, предизвикали обща токсичност. Вероятно кардиотоксичността корелира в по-голяма степен с пиковите плазмени концентрации, отколкото със системната експозиция (AUC).

Пиковите плазмени концентрации били в излишък (8-кратно по-високи) при прилагане на неефективни дози в сравнение с тези, постигнати при клинична употреба, докато AUC за есциталопрам е само 3- до 4-пъти по-висока от експозицията, постигната при клинична употреба. За циталопрам стойностите на AUC за S-енантиомера са 6- до 7-пъти по-високи от експозицията при клинична употреба. Тези факти вероятно са свързани с прекомерно влияние на биогенните амини, т.е. вторичните върху първичните фармакологични ефекти, водещи до хемодинамични ефекти (намаление на коронарния кръвоток) и исхемия. Все пак, точният



механизъм на кардиотоксичност при плъхове не е изяснен. Клиничният опит с циталопрам и есциталопрам, както и опитът от клиничните изпитвания с есциталопрам, не показват, че въз основа на тези данни не може да се установи клинична връзка.

В някои тъкани, напр. бял дроб, епидидими и черен дроб, след продължително лечение с есциталопрам и циталопрам, при плъхове е наблюдавано повишено съдържание на фосфолипиди. Наличието им в епидидимите и черния дроб е наблюдавано в експозиция, сходна на тази при хора. Ефектът е обратим след спиране на лечението. Натрупването на фосфолипиди (фосфолипидоза) при животни е наблюдавано във връзка с много катионни амфифилни лекарствени продукти. Не е известно дали този феномен има някакво значение за хората.

В проучвания за токсичност по отношение на развитието са наблюдавани ембриотоксични ефекти (намалено тегло на плода и обратимо забавяне на осификацията) при експозиции в условия на AUC, превишаващи експозицията постигната по време на клинична употреба. Не е отчетена по-висока честота на малформациите. Пре- и пост-натално проучване показва намалена преживяемост по време на периода на лактация при експозиции в условия на AUC, превишаващи експозицията, постигната по време на клинична употреба.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Сърцевина на таблетката*

микрокристална целулоза (E460)

кроскармелоза натрий (E468)

силициев диоксид, колоиден, безводен

магнезиев стеарат (E470b)

*Филмово покритие на таблетката*

хипромелоза (E464)

титанов диоксид (E171)

макрогол 400

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този медицински продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

oPA/Alu/PVC алуминиеви блистери, съдържащи 7, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 и 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gerot Pharmazeutika Ges.m.b.H., Arnethgasse 3, 1160 Vienna, Австрия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

юни/2009

